FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jacqueline GONORD

Externe des Hôpitaux de Paris

née le 10 Janvier 1937, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

ANEMIE HYPOPLASTIQUE FAMILIALE

(A propos de deux observations
d'anémie de Blackfan-Diamond
frappant des enfants de la même fratrie).

Président : M. J. BERNARD *Professeur*

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

Nº

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jacqueline GONORD

Externe des Hôpitaux de Paris

née le 10 Janvier 1937, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

ANEMIE HYPOPLASTIQUE FAMILIALE

(A propos de deux observations
d'anémie de Blackfan-Diamond
frappant des enfants de la même fratrie).

Président : M. J. BERNARD *Professeur*

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK
LEIDEN

15-12-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Gaston CORDIER.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) **Professeurs titulaires :**

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cochin	LEGER (L.)
Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Pitié	CORDIER (G.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière	SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Broussais	LENÈGRE (J.)
Cochin	BROUET (G.)
Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Lariboisière	SÈZE (S. de)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
— — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) BLONDEAU (Ph.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DAUTRY (P.) DEMIRLEAU DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GALEY (J.-J.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MAILLARD (J.-N.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) PREMONT (M.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.) COTTENOT (Fr.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.) AUQUIER (L.) AUSSANNAIRE (M.) BEAUMONT (J.-L.) BERNIER (J.-J.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CANIVET (J.) CARLOTTI (J.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) CLOAREC (M.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) DEBRAY (J.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) FUNCK-BRENTANO (J.-L.) GRIVAUX (M.) HAZARD (J.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAGRUE (G.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NENNA (A.) NICK (J.) POULET (J.) ROYER (P.) TCHERDAKOFF (Ph.) THIBAULT (Ph.) TOURNEUR (R.) VILLIAUMEY (J.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D.) ALISON (J.) CANLORBE (P.) GORIN (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) LESTRADET (H.) MALLET (R.) MANDE (R.) MINKOWSKY (A.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) REY (J.) RIBIERRE (M.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DURAND (J.) GIRARD (Fr.) m. conf. HUGELIN (A.) LAURENT (D.) SCHERRER (J.) pr. s. ch. VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COURSAGET (J.) GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PAGÈS (J.-Cl.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-C. pr. s. ch. TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	DECROIX (G.) ISRAEL (L.) MEYER (A.) RENAULT (P.) SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.) LEFEBVRE (J.) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

II. -- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

	MM.
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Conseiller administratif . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque .
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534911_0114

A mes Parents,

A mon Mari et à mes Filles,

A mes Amis

En faible gage de mon affection.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Médecin de l'Hôpital Saint Louis
Commandeur de la Légion d'Honneur

qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de mon respectueux attachement et de ma gratitude.

A Mon Maître,

Monsieur le Professeur Agrégé SELIGMANN

Médecin de l'Hôpital Saint Louis

En témoignage de ma reconnaissance.

A Mon Maître,

Monsieur le Professeur LELONG

Qui m'a initiée à la Pédiatrie Clinique.

Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

HISTORIQUE

En 1911, BENJAMIN décrit différentes formes d'anémies "constitutionnelles"; ainsi que FINKELSTEIN et STRANSKY en 1925.

Toutefois,ce n'est qu'en 1936 que JOSEPHS entrevoit la maladie et en 1938 DIAMOND et BLACKFAN en font une entité clinique distincte en relatant quatre observations d'enfants atteints de cette affection.

Jusqu'en 1951, un certain nombre de cas sont publiés par V. SYDONS en 1939 et en 1943, SMITH, ESSER en 1940, ABT, RINVIK, KOHLBRY en 1941, RUBELL, HOYER en 1942, GLANZMANN en 1945, PEAT en 1946, ROBSON et SWEENEY, HALBERTSMA en 1948, PALMEN et VAHLQUIST, CATHIE en 1950, LELONG et coll., J. BERNARD et coll., GASSER en 1951.

Ces observations paraissent sous des titres variés :

- érythrophtisie, anémie hypoplastique idiopathique, érythroblastopénie chronique idiopathique, anémie érythrodysgénétique, hypoplasie érythrocytaire chronique, aplasie primitive de la lignée rouge et érythrogénésis imperfecta.

L'action heureuse de la corticothérapie soulignée par GASSER suscite un renouveau d'intérêt et JEUNE et ses collaborateurs font en 1954 une étude des 50 cas publiés jusqu'alors.

C'est aussi en 1954 que BURGERT et coll. dans une série de 12 observations, signalent les deux premiers cas familiaux (chez deux frères).

En 1961, dans une étude statistique de 30 cas, DIAMOND et ALLEN (10) relatent cinq autres atteintes de deux membres d'une fratrie.

Enfin en 1962, reprenant l'étude des 68 observations de la littérature, Jean BERNARD et coll.(5) analysent 14 observations personnelles d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND dont deux frère et soeur.

Le présent travail est fondé sur l'étude de ces deux dernières observations.

Cette étude nous amènera à revoir la symptomatologie de la maladie puis à étudier les documents analogues de la littérature.

Nous envisagerons ensuite, à la lumière de ces observations, diverses hypothèses concernant la physiopathologie de cette affection.

ooOoo

OBSERVATION I

Anne D... est née le 10 avril 1958, à terme (poids de naissance : 3,100kg) après une grossesse et un accouchement normaux. Pâleur remarquée dès les premiers jours. A l'âge de deux mois, découverte d'une hépatosplénomégalie. A l'âge de quatre mois, devant l'intensité de la pâleur, premier examen hématologique (4 septembre 1958) révèlant une anémie très importante (960.000 globules rouges).

L'enfant est alors hospitalisée dans le service du Professeur Jean BERNARD, Hôpital Saint Louis, à Paris, (5 septembre 1958). A l'entrée, on constate, outre la pâleur intense, une hépatomégalie (7 cm sur la ligne mamélonnaire) et une splénomégalie (débord du gril costal de 3 cm); reste de l'examen clinique normal; poids : 6,200 kg. Lors de cette première hospitalisation (5 septembre - 10 octobre 1958), l'enfant est transfusée (5 00 cm3 de sang) et diverses recherches sont faites.

Hémogramme : anémie normochrome, leucopénie (allant jusqu'à 2.6 00 globules blancs) sans neutropénie ni éosinophilie; plaquettes normales.

Taux des réticulocytes compris entre 0, 05 % et 1, 3 % (fig. 1)

Myélogramme sensiblement normal avec 21 % d'érythroblastes, sans arrêt de maturation.

Splénogramme : augmentation du pourcentage de normoblastes et d'histyoblastes.

Autres examens complémentaires : groupe sanguin : A rhésus négatif.

- Fer sérique : 150 gamma %,
- Bilirubinémie: 6 mg °/₀₀

- Stercobilinogène fécal : 30 et 80 mg / 24 h.
- Résistance globulaire : normale,
- Etude de l'hémoglobine : taux d'hémoglobine alcalino-résistante à 3, 5 %,,
- Examen immuno hématologique : négatif,
- Recherche de sang dans les selles : négative,
- Etude de l'hémostase : normale,
- Radiographies thoraciques, oesophagiennes et gastriques : normales,
- Protides : 64 g.
- Diminution des gamma globulines (4 g °/oo)
- Cholestérol total : 1, 10 g.
- Cholestérol estérifié : 0, 40 g.
- Recherche des sels et pigments biliaires dans les urines : négatives,
- Urée sanguine : 0, 40 g.
- Culot urinaire : normal,
- Epreuve de lyse du toxoplasme et réaction de fixation du complément : négatives.

Au terme de ces explorations le diagnostic reste incertain mais on redoute une hémopathie maligne. L'enfant quitte le service le 10 octobre 1958.

Le 15 novembre 1958, nouvelle hospitalisation en raison d'une rechute progressive de l'anémie (fig. 1) qui nécessitera,pendant ce second séjour, l'apport de 500 cm3 de sang. Cliniquement augmentation de volume du foie et de la rate par rapport à la précédente hospitalisation.

L'étude hématologique donne les résultats suivants :

- Hémogrammes : anémie normochrome, nombre de globules blancs tantôt abaissé,, tantôt normal, sans modifications notables de la formule, nombre de plaquettes normal.
- Taux des réticulocytes : compris entre 0, 1 et 1, 5 %
- Myélogrammes(tableau I) : taux d'érythroblastes variables sans troubles de maturation :

  - 2 % le 17 novembre (moelle épineuse)
  - 17 % le 22 novembre (moelle iliaque)
  - 7 % le 25 novembre (moelle sternale)

- Splénogramme : nette augmentation des cellules réticulaires et des histyocytes.

- Les clichés du squelette sont normaux. Le diagnostic reste hésitant mais l'hypothèse d'hémopathie maligne reste évoquée. C'est en partie avec cette arrière pensée qu'est entrepris le 1er décembre 1958 un traitement par la Prednisone (20 mg/24 h. soit 3 mg/kg initialement, puis doses progressivement décroissantes). Cette thérapeuti-

TABLEAU I

OBSERVATION 1

VARIATIONS DU TAUX DES ERYTHROBLASTES MEDULLAIRES AU COURS DE L'EVOLUTION

DATES	Proérythroblastes %	Erythroblastes Basophiles %	Erythroblastes Polychromatophiles %	Erythroblastes acidophiles %
9.9. 1958	0	3	7	11
17.11.1958	1	0	0,5	0,5
22.11.1958	0,5	0	2,5	14
25.11.1958	3	0	1	3
10.12.1958	0	0	7	0
30.12.1958	0	5	12	6
11.2. 1959	1	4	16	23
26.3. 1959	1	5	9	7
1. 7. 1959	2	0	0	0
10.7. 1959	3	0	0	1
18.8. 1959	2	2	10	15
28.10.1959	0	0	3	4
3.2. 1960	2	5	12	12
4.5. 1960	4	3	6	7
9.8. 1960	1	1	1	2
15.3. 1961	2	0	6	5
5.7. 1961	5	1	1	2
8.11.1961	3	1	2	7
28.3. 1962	3	1	3	8
20.6. 1962	3	2	5	10
24.10.1962	1	1	10	25
22. 1.1964	4	3	4	14

que entraîne une régression rapide de l'hépato-splénomégalie, le maintien de l'hémoglobine à un taux normal, une crise réticulocytaire, une augmentation des érythroblastes (fig. 1 et tableau I).

Arrêt de la Prednisone le 16 février 1959, rapidement suivi d'une rechute de l'anémie.

Reprise de la Prednisone (10 mg/24 heures initialement) le 19 mars 1959, entraînant une élévation du taux d'hémoglobine et une crise réticulocytaire (fig. 1)

Nouvel arrêt de la Prednisone le 11 juin 1959, encore suivi d'une rechute de l'anémie, accompagnée d'une diminution des réticulocytes et des érythroblastes (avec trouble de maturation de ces derniers) (fig. 1 et tableau I).

A l'occasion de cette rechute, troisième hospitalisation (6 juillet 1959 - 12 juillet 1959). Le diagnostic d'anémie hypoplastique congénitale type Blackfan-Diamond est alors retenu comme le plus probant devant les arguments suivants : anémie chronique importante, à début précoce, sensible à la corticothérapie et récidivant dès son arrêt ; réticulocytopénie; diminution du nombre et trouble de maturation des érythroblastes médullaires; absence de modifications notables des lignées blanche et plaquettaire.

Le 11 juillet 1959, transfusion de 150 cm3 en raison du taux d'hémoglobine (6,50 g) et reprise de la Prednisone (15 mg/24 h.). Ce traitement entraîne une augmentation du taux d'hémoglobine, une crise réticulocytaire, une élévation du taux des érythroblastes avec disparition du trouble de maturation (fig. 1 et tableau I).

A partir de juillet 1959, le traitement par la Prednisone est maintenu de manière ininterrompue, en s'efforçant de réduire au minimum la posologie quotidienne. De mai à octobre 1962, la dose quotidienne est d'un milligramme un jour sur deux. En octobre 1962 est survenue une rechute de l'anémie ayant nécessité une augmentation de la posologie de Prednisone (5 puis 10 mg/24 heures). Actuellement (février 1964) une érythropoïèse satisfaisante est obtenue avec une dose d'un milligramme de Prednisone, trois jours par semaine. Pendant cette période de quatre ans, le taux d'hémoglobine s'est maintenu à 12 g ou au dessus sans transfusions, sauf à trois reprises : en mai 1960 et août 1960, à la suite d'une diminution de la dose quotidienne de Prednisone; en juillet 1961, sans cause apparente, alors que l'enfant était maintenue depuis huit mois à une dose de 1 mg/24 h. Dans les trois cas, une augmentation de la posologie a été suivie d'une élévation du taux d'hémoglobine (fig. 1) . Deux de ces rechutes se sont accompagnées de modifications de la lignée érythroblastique (tableau I).

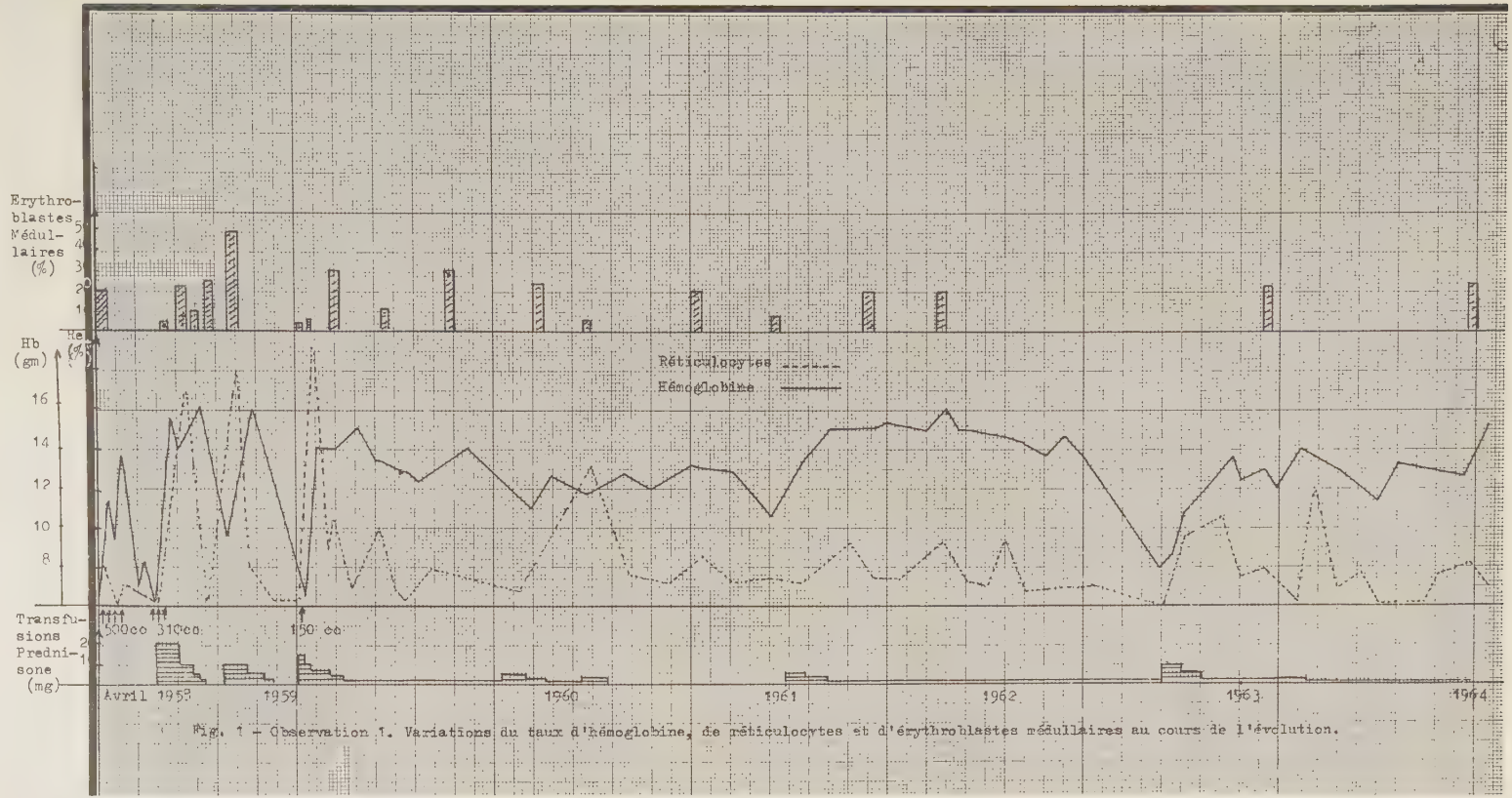

Fig. 1 - Observation 1. Variations du taux d'hémoglobine, de réticulocytes et d'érythroblastes médullaires au cours de l'évolution.

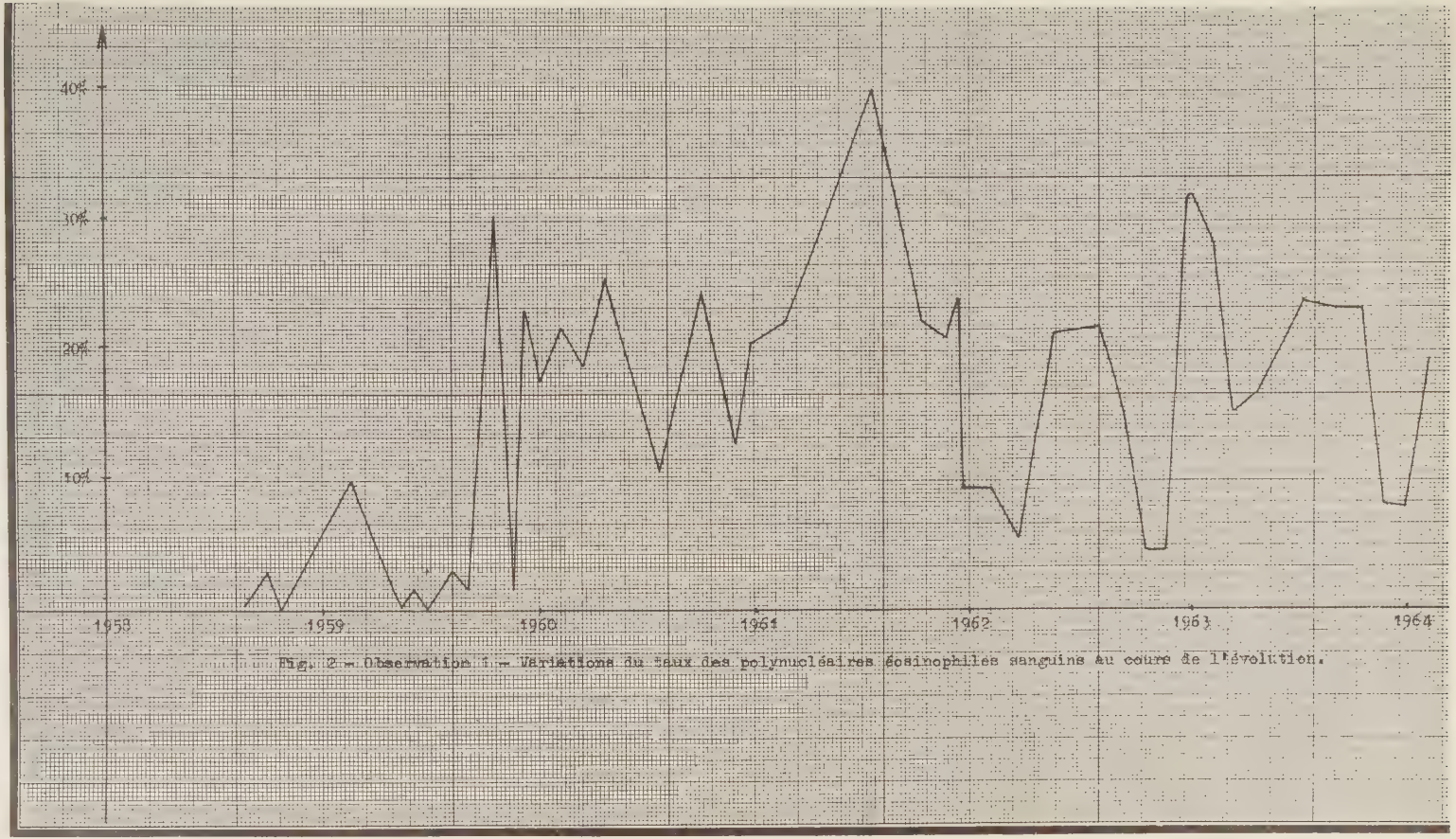

Fig. 2 — Observation 1 — Variations du taux des polynucléaires éosinophiles sanguins au cours de l'évolution.

Le taux des réticulocytes est resté compris entre 0,1 et 2 % sauf en septembre 1960 (3 %) et octobre 1962 (4,2 %) après une augmentation de posologie (fig. 1).

Une éosinophilie importante, allant jusqu'à 39 %, est apparue à partir de septembre 1959 (fig. 2) : plusieurs examens des selles n'ont pas permis de mettre en évidence de parasites. Du point de vue clinique, l'état de l'enfant est excellent et aucune surinfection n'est apparue malgré la corticothérapie prolongée ; seule une très discrète splénomégalie est constatée de façon inconstante, sans qu'un lien puisse être établi entre la dose de Prednisone et le volume de la rate. Le développement pondéral est satisfaisant et le développement statural inférieur à la moyenne, mais dans les limites de la normale (103 cm et 18 kg, âge osseux de 4 ans et demi à l'âge de cinq ans).

L'enfant n'a pas reçu de transfusions depuis le 11 juillet 1959, date d'institution de la corticothérapie.

En résumé, une anémie intense, dont le début paraît remonter aux premiers jours de la vie, est découverte chez une enfant de quatre mois et demi. L'existence d'une importante hépatosplénomégalie, l'absence d'anomalies médullaires et de réticulocytopénie marquée ne permettent pas d'envisager initialement le diagnostic d'anémie hypoplastique congénitale qui est porté huit mois plus tard en raison des éléments suivants : effets clinique et hématologique favorables de la corticothérapie, rechutes hématologiques dès son arrêt et apparition d'érythroblastopénie et réticulocytopénie manifestes. Une érythropoïèse satisfaisante est maintenue depuis quatre ans grâce à un traitement d'entretien hormonal à faible dose.

ooOoo

OBSERVATION II

Claude D... (garçon) est né le 7 mars 1961, à terme (poids de naissance : 3,480 kg), après un accouchement normal. Au sixième mois de la grossesse, survenue d'une hémorragie utérine peu abondante; devant les résultats des dosages hormonaux urinaires, un traitement par diéthylstilboestrol et progestérone est alors administré.

A l'âge de 36 heures, un hémogramme est effectué systématiquement en raison de l'atteinte de la soeur, il montre 3.800.000 globules rouges, 12,8 g. d'hémoglobine, 10.150 globules blancs (formule normale) et 2 hématies nucléées pour 100 globules blancs. Le 13 mars, un nouvel examen montre une augmentation de l'anémie (3.150.000 globules rouges, 10,9 g. d'hémoglobine) et une éosinophilie (8 %). L'enfant est hospitalisé dans le service à l'âge de 7 jours. L'examen clinique est entièrement normal et en particulier ne révèle pas d'hépatosplénomégalie.

Les examens complémentaires donnent les résultats suivants :

- Hémogramme : hématies : 3.350.000
  Hémoglobine : 13,5 g.
  Valeur Globulaire : 1,19.
  Anisocytose avec macrocytose.
  Globules blancs : 8.200 (8 % de polynucléaires neutrophiles, 10 % polynucléaires éosinophiles, 75 % lymphocytes, 7 % monocytes).
  Plaquettes : 250.000
- Taux des réticulocytes : 0,25 %
- Myélogramme : hémoblastes : 3 %, Lignée granuleuse 41 % dont 19 % d'éosinophiles. Erythroblastes polychromatophiles: 4 %. Erythroblastes acidophiles : 7 %. Lymphocytes : 45 %, Présence de mégacaryocytes.

Autres examens :

- Groupe sanguin, A, cc dd ee,kk.
- Fer sérique : 110 gamma %
- Bilirubinémie : 5 mg °/oo
- Hémostase : trouble modéré de l'utilisation de la prothrombine (27")

Radiographies du squelette et du thorax : normales.

Au cours de cette hospitalisation, le taux d'hémoglobine baisse rapidement (fig. 3), cette chute est accompagnée d'anorexie et d'une stagnation du poids. Le taux des réticulocytes reste bas, atteignant au maximum 1 %; d'autres myélogrammes (22 mars, et 29 mars) ne montrent que 5 % d'érythroblastes (tableau II); le taux des éosinophiles sanguins est compris entre 6 et 14 %.

L'enfant reçoit alors trois transfusions (115 cm3),quitte le service le 31 mars 1961, âgé de 24 jours, il pèse alors 3,650 kg. Le taux d'hémoglobine baisse de nouveau rapidement dans les semaines suivant la sortie et une transfusion de 50 cm3 est nécessaire. Le taux des réticulocytes reste très bas, inférieur ou égal à 0,1 % (fig. 3). L'éosinophilie constatée initialement disparaît.

Le 27 avril 1961, devant la rechute rapide de l'anémie, l'absence totale de réticulocytes, l'extrême pauvreté de la moelle en éléments érythroblastiques (1 proérythroblaste et 1 érythroblaste acidophile pour 10.000 éléments médullaires), la corticothérapie est entreprise (15 mg de Prednisone / 24 heures, soit environ 4 mg/kg) A la même date est constatée une extrême neutropénie (1 % de polynucléaires neutrophiles).

Après huit jours de traitement hormonal, le taux d'hémoglobine est tombé à 6 g. le taux de réticulocytes reste très bas (0,01 %) et une transfusion de 60 cm3 est nécessaire. Le 10 mai, l'enfant doit être de nouveau hospitalisé, en raison d'un épisode fébrile accompagné de gêne respiratoire, ayant débuté la veille. L'examen physique et le cliché thoracique ne découvrent pas de foyer infectieux. Examen O.R.L. et culot urinaire normaux. Sous l'influence d'un traitement antibiotique, la température rejoint rapidement la normale. Du point de vue hématologique, malgré la poursuite de la Prednisone à la dose de 15 mg/ 24 heures, nouvelle chute de l'hémoglobine obligeant à faire une transfusion de 75 cm3 le 13 mai et taux des réticulocytes ne dépassant pas 1, 5 %.

Devant ces résultats, la dose quotidienne de Prednisone est passée de 15 à 20 mg le 18 mai. A la suite de cette augmentation de posologie, crise réticulocytaire franche (5 %) et augmentation marquée des érythroblastes médullaires (18 % puis 48 %). Après une diminution progressive de posologie, l'enfant quitte le service le 9 juin 1961, recevant alors 9 mg par jour de Prednisone.

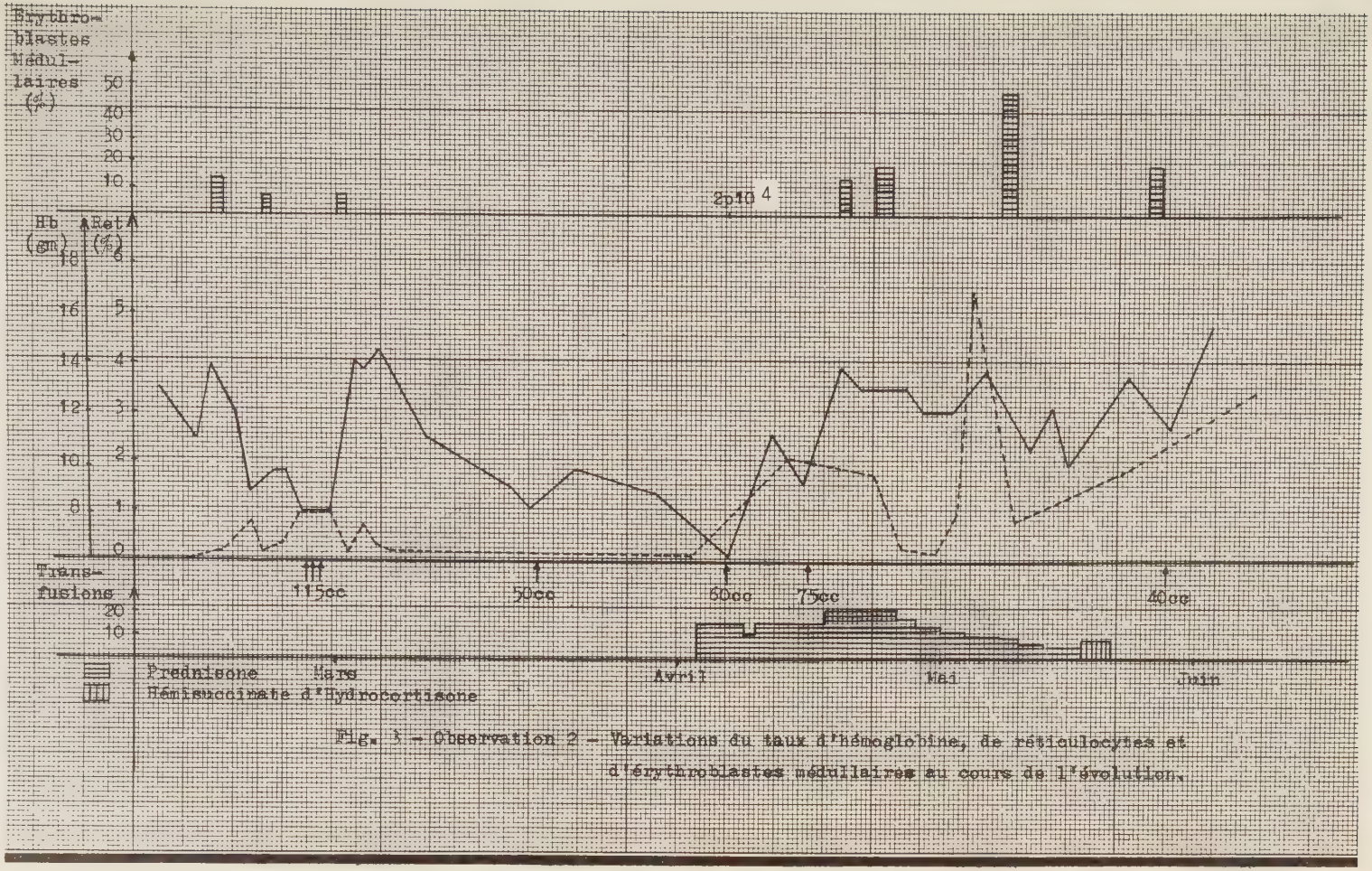

Fig. 1 - Observation 2 - Variations du taux d'hémoglobine, de réticulocytes et d'érythroblastes médullaires au cours de l'évolution.

Il doit de nouveau être hospitalisé le 18 juin 1961 pour une pneumopathie aiguë. L'examen met en évidence un foyer de râles fins dans le champ pulmonaire droit et une hépatomégalie modérée; la radiographie thoracique montre une opacité mal limitée de la partie supérieure du champ pulmonaire droit. Le taux d'hémoglobine est à 12,25 g., le nombre de globules blancs de 6.000, le taux de polynucléaires neutrophiles de 58 %. La Prednisone, dont la posologie quotidienne avait été progressivement réduite à 4 mg, est poursuivie à cette dose; un traitement antibiotique (tétracycline et flabelline, puis pénicilline et streptomycine), oxygène et digitaline lui sont adjoints.

Malgré ce traitement, l'état de l'enfant s'aggrave rapidement: la dyspnée augmente, une cyanose apparaît et l'opacité radiologique s'étend. La Prednisone est remplacée le 22 juin par de l'hémisuccinate d'hydrocortisone (5 mg par 24 heures). L'enfant meurt. La vérification anatomique est effectuée le 27 juin 1961.

- Examen macroscopique -

Oedème diffus de l'encéphale; splénisation bilatérale des poumons, sans anomalie pleurale; aspect congestif de la rate; autres organes d'apparence normale.

- Examen histologique (Dr. RIPAULT). -

Dans les poumons, lésions diffuses d'alvéolite macrophagique et fibrineuse, infiltrées de nombreux éléments à prédominance plasmocytaire. Parois alvéolaires revêtues d'une membrane hyaline analogue à celle que l'on observe dans certaines pneumopathies des prématurés. Les ganglions médiastinaux sont le siège de congestion et d'hyperplasie réticulaire. La moelle osseuse présente une grande richesse cellulaire, avec persistance de polymorphisme et sans fibrose. La rate présente une pulpe rouge congestive et hémorragique; pulpe blanche normale. Dans le foie existe une discrète surcharge hémosidérinique des hépatocytes et une importante dégénérescence diffuse de type vacuolaire. Dans les surrénales, fibrose de la zone réticulée; hypospongiose discrète de la fasciculée et congestion modérée de la médullaire. Le myocarde et le rein ne présentent pas de lésions notables.

En résumé, chez le frère de l'enfant précédente, une anémie est découverte à 36 heures par un examen hématologique systématique. Cette anémie s'aggrave rapidement au cours des premières semaines, rendant nécessaires plusieurs transfusions.

L'existence d'érythroblastopénie et de réticulocytopénie et l'atteinte de la soeur conduisent au diagnostic d'anémie hypoplastique congénitale. Il existe une neutropénie passagère et une éosinophilie sanguine et médullaire également passagères.

La Prednisone, inefficace à la dose quotidienne de 15 mg, rétablit une érythropoïèse satisfaisante à la dose de 20 mg. En cours de traitement apparaît une pneumopathie aiguë qui entraîne la mort à l'âge de trois mois et demi.

ooOoo

TABLEAU II

OBSERVATION II

VARIATIONS DU TAUX DES ERYTHROBLASTES MEDULLAIRES AU COURS DE L'EVOLUTION

DATES	Proérythroblastes %	Erythroblastes basophiles %	Erythroblastes Polychromatophiles %	Erythroblastes acidophiles %
16.3.1961	0	0	4	7
22.3.1961	2	1	2	0
29.3.1961	2	0	1	2
28.4.1961	1 proérythroblaste et 1 érythroblaste acidophile pour 10.000 éléments			
15.5.1961	1	2	3	6
26.5.1961	0	3	7	8
7.6.1961	1	3	8	36
21.6.1961	2	2	12	5

ÉTUDE DE LA FAMILLE

Le père, Henri D... est bien portant. L'hémogramme est normal. Le groupe sanguin est : A, cc dd ee, Kell +

La mère, Claudette D... réglée tardivement, présente de fréquents troubles menstruels (irrégularités du cycle, périodes prolongées d'aménorrhée). En 1952, aurait été mis en évidence, à deux reprises, un abaissement du métabolisme basal. L'hémogramme est normal. Le groupe sanguin est A, cc dd ee ,kk. Les parents ne sont pas consanguins et la fratrie ne comprend que les deux enfants atteints. La mère est actuellement enceinte de nouveau.

La grand mère maternelle a présenté un cancer du sein, alors qu'elle était enceinte de Claudette D... mais il ne semble pas qu'elle ait subi d'irradiation pendant la grossesse.

ooOoo

RAPPEL SUR LA MALADIE DE BLACKFAN-DIAMOND

DEFINITION

BLACKFAN et DIAMOND caractérisaient cette affection comme "une anémie lentement progressive commençant tôt dans la première enfance sans tendance hémorragique, avec une leucopénie seulement modérée, et avec production d'un nombre insuffisant de réticulocytes par la moëlle osseuse qui peut témoigner d'une hypoplasie modérée".

L'âge de début, la nature des anomalies érythroblastiques médullaires, la durée d'évolution sont actuellement discutées par les différents auteurs mais l'érythropénie intense et isolée, la réticulocytopénie, l'absence de modifications importantes des lignées blanches et plaquettaires sont restées les caractères principaux de ce type clinique particulier d'anémie infantile.

ooOoo

CIRCONSTANCES D'APPARITION

Les nourrissons des deux sexes sont également touchés.

La maladie a été observée dans la race blanche et dans la race jaune mais jamais chez les Noirs Américains comme le signalent DIAMOND, ALLEN et MAGILL (10).

Le plus souvent, la grossesse est normale, cependant dans 11 de leurs 30 observations DIAMOND et ALLEN signalent des troubles à type d'hémorragies minimes ou de toxémie gravidique entraînant la prématurité.

Dans un de nos deux cas est survenue une hémorragie utérine peu abondante au sixième mois entraînant un traitement par diéthylstilboestrol et Progestérone.

Un certain nombre d'observations mentionnent un poids de naissance faible entre 2.500 g et 3.000 g. La prématurité vraie est notée dans un des 2 cas de JEUNE, REVOL, LARBRE et LOAEC (22), dans celui de FISCHER et ALLEN (15), dans celui de GASSER(17), dans quatre des trente cas de DIAMOND et ALLEN. Par contre, sur 42 cas de la littérature où le poids de naissance est noté on retrouve quinze fois un poids nettement inférieur à 3 kg (1.800 à 2.700 g).

Cette "débilité", qui n'est pas retrouvée dans nos deux observations, témoigne d'une atteinte très précoce de l'hématopoïèse.

En dehors des cas de Smith et de Moody, l'incompatibilité sanguine des parents, presque toujours recherchée, n'a jamais été mise en évidence.

La maladie débute dans la première enfance, le plus souvent dans les premiers mois. Dans 52 cas de la littérature où le début est indiqué exactement, il se situe avant trois mois chez 41 malades.

Dans une de nos deux observations, l'examen hématologique effectué à 36 heures, en raison de l'atteinte de la soeur, montrait déjà une anémie.

L'anémie survient rarement après un an, et apparemment toujours sans cause occasionnelle

ooOoo

CLINIQUE

La pâleur est le symptôme dominant et pendant longtemps l'unique symptôme de la maladie. Dyspnée, anorexie, fatigabilité, somnolence, sont parfois notées mais le plus souvent les enfants semblent très bien tolérer un chiffre de globules rouges très diminué.

DIAMOND et coll. (10) signalent l'existence d'une hépatomégalie 4 fois, d'une splénomégalie 3 fois, d'une hépatosplénomégalie 8 fois avant toute transfusion. Ces auteurs ont constaté leur disparition après transfusions et les attribuent au retentissement circulatoire de l'anémie.

Dans un de nos deux cas, il existait une hépatosplénomégalie nette initialement, l'hépatomégalie a regressé sous traitement mais on note encore de façon inconstante une discrète splénomégalie après cinq ans d'évolution.

Sept des malades de DIAMOND et coll. présentent des anomalies congénitales mineures à type de strabisme, pouce surnuméraire, phalange supplémentaire, et l'association bec-de-lièvre et cardiopathie congénitale est signalée une fois. Deux malades de Jean BERNARD et coll.(5) présentent, d'une part, un bec-de-lièvre avec division palatine, d'autre part, une luxation congénitale de la hanche. Cependant aucune malformation rénale congénitale n'est signalée, distinguant ainsi ce groupe de malades de ceux atteints de Maladie de Fanconi.

ooOoo

HEMATOLOGIE

L'érythropénie est intense et les chiffres de 800.000 à 1.000.000 d'hématies sont de constatation habituelle en dehors des transfusions (580.000 globules rouges dans une observation de BLACKFAN et DIAMOND). Cette anémie est normochrome et normocytaire. Les leucocytes sont normaux, ou légèrement diminués, entre 4.000 et 5.000 avec une neutropénie relative, la moelle est capable de réagir aux infections par une leucocytose. Une éosinophilie sanguine et médullaire, variable dans le temps, est souvent signalée, dans une de nos deux observations, l'éosinophilie sanguine est allée jusqu'à 39 %.

Le chiffre des plaquettes est normal ou légèrement réduit sans troubles de la coagulation.

A l'unité de la clinique, l'exploration de la moëlle oppose une relative diversité du trouble de l'érythropoïèse. Les lignées granulocytaire et mégacaryocytaire étant normales, la lignée érythroblastique revêt alors trois aspects possibles : le plus souvent (51 % des cas) le taux des érythroblastes médullaires est globalement diminué et se maintient aux environs ou au dessous de 10 % (FISHER et ALLEN, GASSER, ROBSON et SWEENEY, HOYER, MASTONI et PALESI) mais l'équilibre entre les différentes variétés d'érythroblastes est normal.

Dans d'autres cas (37 %) il y a dysérythropoïèse, "arrêt de la maturation" (LELONG et coll.(23). Celui-ci peut se faire au stade basophile (LELONG et coll.)ou polychromatophile (dans une observation de Jean BERNARD). Manquent selon les cas ou polychromatophiles et acidophiles ou seulement ces derniers, la moelle étant de richesse érythroblastique normale ou plus souvent faible.

Enfin, le trouble peut survenir plus tardivement après le stade acidophile, la moelle alors paraît normale, mais la recherche

des réticulocytes médullaires, imposée par l'absence des réticulocytes dans le sang, s'avère négative et fonde le diagnostic, il en fut ainsi dans 3 cas de Jean BERNARD, et 3 cas de CATHIE (9). L'hypoplasie médullaire est signalée dans certaines observations de KOHLBRY, de BLACKFAN DIAMOND, de ROBSON et SWEENEY. A ce sujet deux malades de CATHIE sont intéressants car leur moelle, d'abord normale, n'est devenue que secondairement hypoplasique. Cette diversité des myélogrammes donne une valeur toute particulière à la réticulocytopénie qui est un signe hématologique majeur de la maladie, elle est toujours très importante, pouvant être extrême (dans un cas de J. BERNARD 0,6 %, GLANZMANN 0,8 %, SMITH 1 %)

Les autres examens complémentaires montrent qu'il n'y a pas de signes d'hémolyse exagérée, la bilirubinémie et la résistance globulaire sont normales. Le test de Combs direct et indirect est négatif. Le taux de fer sérique avant transfusion est normal.

L'exploration par le Fe^{59} quand elle a été pratiquée (BERNARD et coll.) montre une incorporation globulaire nulle et une accumulation du fer marqué dans les réserves témoignant d'une activité érythroblastique inexistante. Cette même épreuve, après corticothérapie, a montré un fonctionnement médullaire normal.

oOo

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Des difficultés de diagnostic sont parfois rencontrées. Mais devant une forme familiale d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND, on éliminera facilement :

- une érythroblastopénie aiguë décelée par GASSER (17) au moyen de myélogrammes systématiques au cours de maladies infectieuses diverses.

- certaines anémies hypochromes hypersidérémiques accompagnées de réticulocytopénie profonde (obs. de J. BERNARD) qui peuvent, après transfusion, être apparemment normochromes et difficiles à distinguer d'une anémie de BLACKFAN-DIAMOND avec début d'hémosidérose. Le diagnostic correct repose sur la constatation d'un certain nombre d'hématies franchement hypochromes qui sont les propres hématies du malade.

En fait, le diagnostic se pose essentiellement avec la maladie de Fanconi, affection également familiale décrite par cet auteur chez de grands enfants et dans laquelle l'aplasie médullaire globale et non limitée aux érythroblastes s'accompagne de pigmentation cutanée et de malformations variées. En particulier, certaines formes à début précoce, touchant initialement avec prédilection la lignée rouge, peuvent prêter à confusion et un certain nombre d'observations ne peuvent être classées avec certitude ni dans l'un ni dans l'autre groupe.

oOo

TRAITEMENT

CATHIE (9) a essayé sans succès une hormonothérapie très variée par la thyroxine, l'extrait d'anté-hypophyse, l'insuline, la parathormone, l'adrénaline. Dans l'espoir d'apporter un facteur de maturation réticulocytaire, il a injecté du plasma de Biermerien traité par l'extrait hépatique et dont la réticulocytose atteignait 50 % : cette tentative n'a pas donné de résultat.

DIAMOND et ALLEN (10) ont utilisé différentes substances: acide folique, extrait de foie, vitamine B_{12}, complexe vitaminique B; sels de Cobalt, méthyltestostérone dans 3 cas : aucune crise réticulocytaire ne fut provoquée par leur administration.

Ainsi jusqu'à l'introduction de la corticothérapie, le traitement de la maladie de BLACKFAN-DIAMOND consista en des transfusions répétées.

LES TRANSFUSIONS ET LEURS COMPLICATIONS

Il est nécessaire de maintenir les enfants entre 2, 5 millions et 3, 5 millions de globules rouges; pour ce faire, des transfusions sont nécessaires toutes les 3 à 8 semaines. En dehors de réactions fébriles passagères, la tolérance immédiate à ces transfusions abondantes et répétées est remarquable. DIAMOND et coll. (10) soulignent l'absence d'iso-anticorps anti-hématies, même chez des malades ayant reçu 300 à 400 transfusions, et l'expliquent par une "tolérance acquise" aux divers groupes antigéniques au cours des nombreuses transfusions reçues dans la première enfance.

Par contre, l'hémochromatose représente le danger essentiel des transfusions répétées. Dix des 18 malades d'ALLEN et DIAMOND furent transfusés pendant plus de cinq ans, et tous présentèrent une hémosidérose avec cirrhose. Chez quatre d'entre eux, s'ajoutaient une leucopénie et une thrombopénie évoquant un hypersplénisme.

De plus, parallèlement à l'hémosidérose, se développait après 3 ou 4 ans de transfusions, une ostéoporose responsable dans trois cas de fractures du rachis dorsal.

Enfin, ces auteurs soulignent, chez leurs quatre malades ayant dépassé sans rémission spontanée l'âge de 14 ans, l'absence de développement des caractères sexuels secondaires. Lors de la vérification anatomique de deux filles âgées de 16 et 25 ans, l'examen histologique montra un tissu ovarien normal mais infantile avec hémosidérose modérée.

Cependant la desferrioxamine B ouvre de nouvelles possibilités de traitement de l'hémochromatose post-transfusionnelle. Ce produit a été utilisé dans peu de cas de maladie de BLACKFAN-DIAMOND. WOHLER (32) rapporte un cas chez un enfant de quatre ans : l'administration de desferrioxamine entraîna une excrétion de 750 mg de fer en 40 jours de traitement journalier. Il semble que seules les réserves labiles puissent être mobilisées, donc ce traitement aurait surtout un effet préventif et le recul est insuffisant pour apprécier toute l'étendue de son action.

LA CORTICOTHERAPIE ET SES COMPLICATIONS

En 1951, GASSER (18) décrivit la première rémission obtenue grâce à la corticothérapie. Depuis, de nombreux enfants atteints de la maladie de BLACKFAN-DIAMOND furent soumis au même traitement. Plusieurs d'entre eux présentèrent aussi une rémission mais un certain nombre d'échecs fut également observé.

Douze des 22 malades de DIAMOND et ALLEN (10), soumis à la corticothérapie, ont été améliorés, et dans sa série J. BERNARD (5) a observé 5 résultats favorables, 3 améliorations partielles et 2 échecs.

Le délai qui sépare le début du traitement du début de la maladie et le nombre de transfusions reçues antérieurement semblent être des facteurs importants conditionnant l'efficacité de la corticothérapie, aucun des six malades de DIAMOND et coll. traités plus de trois ans après le début de la maladie n'a été amélioré par le traitement. On peut penser que l'hémochromatose est responsable, au moins en partie, de l'échec des thérapeutiques tardives.

Le sexe de l'enfant n'a aucune influence sur la sensibilité au traitement.

Selon ALLEN et DIAMOND (2) le caractère familial de la maladie serait un élément favorable puisque sur 6 cas, un seul a été sensible aux corticoïdes; néanmoins nos deux enfants de la même fratrie ont répondu à la corticothérapie.

L'A.C.T.H., la cortisone, l'hydrocortisone, la prednisone, et la triamcinolone donnent des résultats comparables. (Tableau III et IV).

Les doses nécessaires sont très variables d'un cas à l'autre, mais parfois très élevées (2 à 4 mg par kg et par jour de Prednisone). L'un des meilleurs critères d'efficacité est la survenue d'une crise réticulocytaire manifeste en moyenne huit jours après le début du traitement. Peu de jours après, on constate dans la majorité des cas un équilibre normal des érythroblastes médullaires. Enfin le principal critère d'efficacité est bien entendu le maintien d'un chiffre d'hématies normal ou satisfaisant sans transfusions. Cette action devient manifeste 4 à 6 semaines après l'installation du traitement.

Ensuite, il convient de diminuer progressivement la dose quotidienne et de chercher à atteindre la dose minima maintenant une érythropoïèse satisfaisante. Cette dose est actuellement de 1 mg, trois jours par semaine, dans une de nos deux observations. Ce traitement d'entretien sera poursuivi jusqu'à l'éventuelle survenue d'une guérison spontanée (trois cas dans la série de DIAMOND et coll.).

La corticothérapie à forte dose, bien entendu, n'est pas sans risques et un de nos deux enfants est mort d'une pneumopathie aiguë en cours de traitement. Un cas identique fut observé par ALLEN et DIAMOND. Au total, la conduite thérapeutique nous paraît devoir être la suivante :

1 - Essai de corticothérapie par un traitement d'attaque entrepris le plus tôt possible à la dose de 3 mg par kilog de poids et par jour de prednisone. Si l'on observe une augmentation du taux des réticulocytes et du chiffre d'hémoglobine, la dose quotidienne sera progressivement réduite à la dose minima nécessaire pour maintenir un chiffre d'hémoglobine au-dessus de 10 grammes, la dose d'entretien étant administrée de façon discontinue (2 à 3 jours par semaine) pour éviter les inconvénients de la corticothérapie au long cours.

En cas d'échec de la corticothérapie à la dose de 3 mg par kilog et par jour, un essai de trois semaines sera fait à une forte dose (5 mg par kilog et par jour de prednisone) avant d'abandonner complètement ce mode de traitement.

2 - Que la corticothérapie ait dû être abandonnée ou que les doses d'entretien compatibles avec une croissance normale ne permettent pas de maintenir un taux d'hémoglobine satisfaisant, tout en entraînant une amélioration relative de l'état hématologique, les transfusions devront être faites aux taux nécessaires pour obtenir 2,5 à 3,5 millions de globules rouges par mm3 de sang. C'est dans ces cas que la desferrioxamine B devra être employée à la dose de 20 à 30 mg par kilog et par jour par voie intra-musculaire pendant dix à quinze jours en commençant la veille du jour de la transfusion.

EFFETS DE LA CORTICOTHERAPIE

Observations d'ALLEN et DIAMOND

TABLEAU III

CAS AYANT REPONDU A LA CORTICOTHERAPIE

Cas n°	A G E		Traitement initial	Date de la crise réticulocytaire (jours)
	Première Transf.	Début du Traitem.		
10	4 ans	7 ans	ACTH 25 mg	non précisée
17	2 mois	5 mois	Cortisone 100 mg	4
18	1 mois	5 mois	Hydrocortisone 50 mg	8
19	3 mois	1 an	- 80 mg	6
20	3 ans	3 ans 2 mois	Prednisone	12
23	2 mois	9 mois	Prednisone	11
24	2 mois	5 mois	Prednisone	non précisée
26	1 mois	4 mois	Prednisone	7
27	1 mois	4 mois	Prednisone	6
28	2 mois	5 mois	Prednisone	9
29	4 mois	5 mois	Prednisone	9
30	2 mois	4 mois	Prednisone	7

TABLEAU IV

CAS N'AYANT PAS REPONDU A LA CORTICOTHERAPIE

Cas n°	A G E		Traitement initial	Durée du Traitement
	Première Transf.	Début du Traitem.		
1	2 ans	22 ans	Hydrocortisone 100 mg	14 jours
6	2 mois	12 ans	ACTH 60 mg	12 jours
8	3 ans	15 ans	Prednisone 5 mg	2 ans
11	3 mois	7 ans	Prednisone 50 mg	14 jours
14	1 mois	16 mois	Cortisone 100 mg	8 jours *
15	4 mois	8 mois	Hydrocortisone 50 mg	14 jours *
16	1 jour	3 ans 1/2	Cortisone 200 mg	5 jours *
21	10 mois	23 mois	Prednisone 30 mg	4 semaines *
22	1 mois	9 mois	Hydrocortisone 100 mg	20 jours *
25	2 mois	13 ans	Triamcinolone 20 mg	8 semaines *

* - jusqu'à 6 essais ultérieurs inefficaces

PRONOSTIC

Les complications de la maladie de BLACKFAN-DIAMOND sont liées :

- soit à l'anémie,
- soit, comme nous l'avons déjà vu, aux transfusions répétées,
- soit enfin à la corticothérapie et aux risques d'infections qu'elle entraîne. Ceux-ci sont plus importants, semble-t-il, après splénectomie : 3 des 8 malades d'ALLEN et DIAMOND sont morts de surinfection 3 mois, 1 an 1/2 et 4 ans après la splénectomie imposée par l'hypersplénisme.

I - RETENTISSEMENT STATURO-PONDERAL ET OSSEUX

La maladie et plus encore son traitement, transfusions et corticothérapie, entraînent un retard staturo-pondéral parfois très important. 3 malades de DIAMOND et coll. en rémission spontanée après 9 mois, 2 ans et 13 ans de transfusions régulières, présentaient des retards staturaux de l'ordre de 25 %.

La corticothérapie entraîne généralement un retard statural isolé qui peut être minimisé par un traitement intermittent. Chez les sujets polytransfusés, on observe très souvent un retard de l'âge osseux (DIAMOND et coll. signalent un retard de 3 - 4 ans chez 3 filles de 14 ans). Les radiographies des os longs chez ces malades montrent parfois des opacités linéaires métaphysaires témoignant du retentissement de l'anémie sur l'ossification (10).

II - LES REMISSIONS SPONTANEES

Le traitement vise à attendre la survenue éventuelle d'une rémission spontanée dans les meilleures conditions possibles. Celle-ci

peut se produire à un âge très variable : entre 1 an 1/2 et 14 ans 1/2 pour les 7 malades de BURGERT (7), à 6 ans 1/2 après 5 ans de corticothérapie pour le malade de GASSER (18), à 14 ans 1/2 après 400 transfusions depuis l'âge de 2 mois pour une malade de DIAMOND, enfin entre 3 ans et 11 ans 4 mois pour les 3 malades de J. BERNARD et coll. (5).

Sur leurs 30 malades, DIAMOND et coll. observèrent 10 rémissions spontanées, 9 furent définitives mais le dixième malade rechuta après 2 ans de rémission totale.

La corticothérapie, en supprimant 2 causes majeures de mortalité : l'hémochromatose et l'abandon des transfusions, représente un progrès thérapeutique incontestable en attendant que la pathogénie de la maladie de BLACKFAN-DIAMOND soit éclaircie.

oOo

LES FORMES FAMILIALES

I - ANALYSE DE NOS OBSERVATIONS

Le diagnostic d'Anémie de BLACKFAN-DIAMOND fut porté chez le frère et la soeur devant les caractères suivants : anémie, intense, survenant dans les premiers jours de la vie, avec réticulocytopénie, érythroblastopénie médullaire, et amélioration sous corticothérapie.

Cependant les deux observations présentent quelques particularités à signaler.

1 - DIAMOND et ALLEN ont observé, nous l'avons déjà vu, sur 30 cas d'anémie hypoplastique congénitale, avant toute transfusion, 8 fois une hépatosplénomégalie, 4 fois une hépatomégalie, et 3 fois une splénomégalie. Ils ont constaté la disparition de ces signes après transfusions et les attribuent aux perturbations circulatoires entraînées par l'anémie. Or, dans notre observation I, il existe, dès le début de l'évolution, une importante hépatosplénomégalie qui n'est pas modifiée par les transfusions et la correction de l'anémie mais qui régresse sous corticothérapie. Actuellement persiste encore de façon intermittente une discrète splénomégalie.

2 - Initialement, les signes hématologiques n'étaient pas nets dans l'observation I et entraînèrent des difficultés de diagnostic : caractère normal de la lignée érythroblastique sur le premier myélogramme (tableau I) et taux de réticulocytes apparemment non abaissé (1, 3 %), quoiqu'en fait anormal en valeur absolue étant donné l'importance de l'anémie. DIAMOND et coll. observèrent aussi initialement chez 4 de leurs malades une lignée érythroblastique normale mais chaque fois l'érythroblastopénie caractéristique apparut au bout de 2 ou 3 mois.

3 - Par contre, exceptionnellement, dans la seconde observation, le diagnostic put être porté dès la 36è heure, étant donné l'atteinte de la soeur. Il n'est pas signalé de cas semblable dans la littérature.

4 - Une éosinophilie importante, allant jusqu'à 39 %, non expliquée par une parasitose, est apparue secondairement dans notre observation I. En outre, nous avons constaté, dans l'observation II, une éosinophilie atteignant 14 % mais transitoire. L'éosinophilie a déjà été signalée soit initialement, soit secondairement dans quelques cas d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND (6, 7, 23, 31). Cette anomalie n'a jamais été expliquée de façon satisfaisante.

5 - Dans un de nos deux cas est survenue, nous l'avons déjà signalée, une hémorragie utérine peu abondante au sixième mois entraînant un traitement par diéthylstilboestrol et progestérone. DIAMOND et coll. signalent aussi dans un de leurs cas l'existence d'hémorragies utérines aux 3è et 5è mois de la grossesse, et dans un autre cas, l'administration de diéthylstilboestrol pendant la grossesse. SUNDAL (30) mentionne également dans un de ses cas l'administration de diéthylstiboestrol pendant les quatre premiers mois de la grossesse.

6 - DIAMOND et coll. attribuent à la corticothérapie l'évolution fatale d'une pneumonie virale chez un de leurs malades en rémission hématologique. Il semble que celle-ci soit également responsable de la mort de notre second petit malade.

II - ANALYSE DES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

L'incidence familiale de la maladie est faible, mais cependant plus importante que ne l'impliquerait le hasard.

1 - En 1954, BURGERT et coll. dans une série de 12 cas d'anémie hypoplastique congénitale, signalent l'atteinte de deux frères, ils mentionnent l'absence de malformations congénitales associées et la survenue d'une rémission spontanée chez ces deux enfants.

Ils signalent également sans donner d'autres détails que le frère d'un de leurs malades est probablement mort d'anémie hypoplastique congénitale.

2 - DIAMOND et coll. dans leur série de 30 cas représentant 28 familles, ont constaté 5 fois une incidence familiale. Ils n'ont pu étudier les deux enfants atteints que dans 2 de ces familles. Ces cas n'ont pas répondu à la corticothérapie.

En ce qui concerne les trois autres familles, l'un des enfants qu'ils n'ont pas suivi est mort d'anémie à 2 mois et demi, le second présenta une anémie progressive idiopathique avec mort à

l'âge d'un an et hypoplasie de la lignée érythroblastique dans la moelle à l'autopsie, enfin le troisième, âgé de 5 ans et demi lors de la publication de l'étude avait une anémie hypoplastique ayant répondu favorablement à la corticothérapie.

Ces auteurs signalent par ailleurs la survenue tardive d'une anémie réfractaire hypochrome, partiellement sensible à la pyridoxine et à la testostérone chez le grand-père maternel de deux enfants atteints.

3 - GORDON et VARDI mentionnent que le frère de leur malade est mort à l'âge de 4 mois d'une pneumopathie accompagnée d'anémie sévère, mais ils ne l'ont pas personnellement étudié et ne donnent pas non plus d'autres détails.

Les 2 observations suivantes ne sont probablement pas des anémies hypoplastiques familiales mais tant qu'une définition biochimique ou chromosomique de la maladie n'aura pas été apportée, on ne peut les exclure de son cadre.

1°) LOEB et coll. (24) ont observé l'apparition d'une anémie hypoplastique chez deux frères, anémie ayant débuté pour l'un et l'autre à l'âge de 17 ans. Dans les deux cas, il existait une anémie importante avec érythroblastopénie, le taux des réticulocytes était égal ou inférieur à 0, 5 % dans la première observation et nul dans la seconde. Les autres lignées n'étaient pas atteintes. L'ainé, d'abord soumis à de nombreuses transfusions, fut ensuite traité avec succès par l'A.C.T.H., puis splénectomisé. Les effets de la splénectomie sur l'érythropoïèse, nets dans les suites immédiates, ne furent pas durables. La corticothérapie (cortisone) eut de nouveau une action favorable, elle fut interrompue au bout de 7 mois et aucune rechute n'apparût pendant les 19 mois ultérieurs d'observation. Le cadet, transfusé pendant 2 ans, fut ensuite splénectomisé, l'intervention permit d'obtenir une érythropoïèse satisfaisante, maintenue pendant les 29 mois ultérieurs d'observation.

2°) WALLMAN (31) a observé l'atteinte d'un sujet adulte et de sa fille. Chez le père une anémie importante normochrome, accompagnée de réticulocytopénie et d'érythroblastopénie médullaire, débuta à l'âge de 34 ans : de nombreuses transfusions furent nécessaires et la corticothérapie (100 mg de cortisone par jour), utilisée 10 ans après le début alors qu'une hémochromatose manifeste était apparue, fut sans action. La fille unique de ce malade présenta à l'âge de 6 ans, soit 11 ans après le début de l'atteinte de son père, une anémie importante, avec absence de réticulocytes et érythroblastopénie médullaire sans arrêt de maturation. Les transfusions furent nécessaires jusqu'à l'institution de la corticothérapie (75 mg de cortisone par jour) celle-ci entraîna une augmentation du taux d'hémoglobine des réticulocytes et des érythroblastes médullaires, en particulier des proérythro-

blastes et des érythroblastes basophiles. L'éosinophilie sanguine (14%) et médullaire constatée initialement disparut sous traitement. La corticothérapie fut interrompue au bout de 5 mois, mais l'enfant perdue de vue peu après cet arrêt.

Dans ces deux cas, le nombre de globules blancs et de plaquettes était normal et la recherche d'une tumeur thymique fut vaine.

III - REMARQUES SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE

La pathogénie de l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND n'est pas connue.

Dans leur première étude, ces auteurs ont envisagé deux hypothèses :

L'anémie serait liée soit à une insuffisance congénitale du tissu érythrogénétique, de l'érythron (GLANZMANN),

soit plutôt à une anomalie congénitale dans le métabolisme des substances nécessaires à la construction et à la maturation des globules rouges, cette anomalie intéressant peut être les porphyrines.

Dans certains cas, une excrétion urinaire des métabolites intermédiaires du tryptophane, acide anthranilique en particulier, a été trouvée. Ce trouble, décrit par ALTMAN et MILLER (3) a été retrouvé par plusieurs auteurs (dans la moitié des cas par DIAMOND et coll.).

MARVER (25) signale également chez la mère d'un de ses malades, normale cliniquement, une élimination anormale de cet acide après charge en tryptophane.

En fait les cas familiaux de la maladie (9 en tout) et le début très précoce de l'affection dont témoignent la débilité de poids et notre deuxième cas, anémique dès la naissance, sont en faveur d'une anomalie génétique.

Puisque l'âge moyen des premières transfusions est de 3 mois, certains de ces enfants ont probablement une érythropoïèse relativement normale intra utérine stimulée peut être par un facteur maternel transplacentaire.

Enfin, l'absence de la maladie dans la race noire est aussi en faveur de l'origine génétique de la maladie de BLACKFAN-DIAMOND.

oOo

CONCLUSIONS

L'anémie hypoplastique congénitale du petit enfant peut être familiale. Nous en rapportons un exemple caractéristique; le diagnostic chez le plus jeune des 2 enfants atteints a pu être porté dès le deuxième jour de la vie.

Les formes familiales et les formes sporadiques de la maladie présentent les mêmes caractères : il s'agit toujours d'une anémie infantile, pure, arégénérative, chronique, grave et parfois curable.

Cependant certains traits tels que l'état de la lignée érythroblastique sur le myélogramme, l'état du métabolisme du tryptophane, la sensibilité à la corticothérapie, la date de l'éventuelle guérison spontanée présentent une grande diversité aussi bien dans les formes familiales que dans les formes isolées. Il n'est pas possible actuellement de discerner si cette diversité doit orienter vers un démembrement de l'affection ou si elle est le reflet de variations d'une maladie unique.

Enfin, l'existence même des formes familiales et le début précoce des autres formes témoignent en faveur de l'origine génétique de la maladie.

oOo

Vu, le Président de Thèse,

Professeur J. BERNARD

Vu le Doyen de la Faculté

Professeur G. CORDIER

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - ABT (A.F.)-

J. of Ped. 18, 559, 1941 (cité par Glanzmann)

2 - ALLEN (D.M.) et DIAMOND (L.K.)-

Congenital (erythroïd) hypoplastic anemia cortisone treated
Am. J. Dis. Child. 102, 162, 1961

3 - ALTMAN (K.I.) et MILLER (G.)-

A disturbance of tryptophan metabolism in congenital hypoplastic anemia.
Nature, 172, 8, 68, 1953

4 - ANDERSON (D.E.)-

Chronic aregenerative anemia of the new-born.
Med. J. Austr. 1, 573, n° 17, 1952

5 - BERNARD (J.), SELIGMANN (M.), CHASSIGNEUX (J.) et DRESCH (C.) -

Anémie de Blackfan-Diamond.
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 2, 721, 1962

6 - BERNARD (J.), INCEMAN (S.), et HOVASSE (M.)-

Les anémies hypoplastiques du petit enfant.
Sem. Hop. Paris, 27, 2985, 1951

7 - BURGERT (E.O. Jr.), KENNEDY (R.L.J.), et PEASE (G.L.) -

Congenital Hypoplastic anemia.
Pediatrics, 13, 218, 1954

8 - CALVERT (R.J.) et ROBSON (T.) -

Cortisone therapy in erythrogenesis imperfecta.
Arch. Dis. Child. 31, 177, 1956

9 - CATHIE (I.A.B.)-

Erythrogenesis imperfecta.
Arch. Dis. Child. 25, 313, 1950

10 - DIAMOND (L.K.), ALLEN (D.M.) et MAGILL (F.B.) -

Congenital (erythroïd) hypoplastic anemia.
Am. J. Dis. Child. 102, 149, 1961

11 - DIAMOND (L.K.), et BLACKFAN (K.D.) -

Hypoplastic anemia.
Am. J. Dis. Child. 56, 464, 1938

12 - DONNELLY M. -

A case of primary red cell aplasia.
Brit. Med. J. 438.4807, 1953

13 - EISENMANN (G.) et DAMESLEK (W.) -

Splenectomy for "Pure red cell" hypoplastic anemia associated with auto immune hemolytic disease.
New Engl. J. Med. 251, 1044, 1954

14 - ESSER M.,-

Veber Kongenital aplastich Anämie.
Ann. Paediatr. 154, 309, 1940, et 157, 366, 1941

15 - FISHER (O.D.) et ALLEN (F.M.B.) -

Erythrogenesis imperfecta or congenital hypoplastic anaemia.
Arch. Dis. Child. 28, 363, 1953

16 - FONTAN (A.), VERGER (P.), BENTEGEAT (J.) et NGUYEN NGA GIAO -

Deux cas d'anémie hypoplastique du nourrisson.
Ann. Ped. 97, 286, 1959

17 - GASSER (C.),-

Aplasie der Erythropoese (Erythroblastopenien).
Hardbuch der gesaniten hämatologie, 298, 1960

18 - GASSER (C.) -

Aplastischo anämie (chronische Erythroblastophtise) und Cortison.
Schweiz. Med. Wschnschr. 81, 1241, 1951

19 - GLANZMANN -

L'érythroblastopénie essentielle. Actualités de Médecine Infantile. Livre Jubilaire du Pr. Rohmer.
G. Doin et Masson Ed. Paris 1948, et Experientia 1, 4, 1945

20 - GLEIN (S.) et GRENIER (H.) -

Butrag sur frage des Lebensdaner transfundierten und kurzfristig konziervierten erythrocyten bei einem Fall von isoliert aplastischer Anämie von Typus Diamond-Blackfan.
Monatscher. Kinderh, 99, 382, 1951

21 - GURNEY (C.W.) PIERCE (M.L.), SCHRIER (S.E.),CARSON (P.E.) et JACOBSON (L.O.) -

The stimulatory effect of anemie plasma in congenital hypoplastic anemia.
J. Lab. Clin. Med. 50, 821, 1957.

22 - JEUNE (M.), REVOL (L.), LARBRE (F.), et LOAEC (Y.) -

La maladie de Diamond et Blackfan, anémie par érythrogénèse imparfaite, son traitement par ACTH et cortisone.
Pédiatrie, 9, 461, 1954.

23 - LELONG (M.), JOSEPH (R.), POLONOVSKI (C.), DESMONTS (G.) et COLIN (J.) -

Anémie chronique avec arrêt de la maturation normoblastique (type Blackfan-Diamond).
Arch. Franç. Ped. 8, 473, 1951.

24 - LOEB (V.J.), MOORE (C.V.), et DUBACH (R.) -

Physiologic evaluation and management of chronic bone marrow failure.
Am. I. Med. 15, 499, 1953

25 - MARVER (H.S.) -

Studies on tryptophan metabolism. Urinary tryptophan metabolites in hypoplastic anemias and other hematologic disorders.
J. Lab. Med. 58, 425, 1961.

26 - PEAT (G.B.) -

Hypoplastic anemia treated with transfusions and folic acid fraction.
Canad. M.A.J. 55, 287, 1946.

27 - PIERRET (P.), BRETON (A.), GONDEMAND (A.) et Mlle GRAILLOT -

L'anémie hypoplastique du jeune enfant, type Josephs-Blackfan-Diamond.
Echo Med. du Nord, 24, 27, n° 1-2, 1953.

28 - RINVIK (R.) -

Two cases of idiopathic hypoplastic anaemia in infants.
Acta Paediatr. 28, 304, 1941

29 - SMITH (C.H.) -

Blood diseases of infancy and children.
St Louis C.V. Mosby Company, 1 vol. 1960

30 - SUNDAL (A.), -

Anemia hypoplastica congenita treated with cortisone .
Acta Paed. 45, 456, 1956.

31 - WALLMANN (P.S.) -

Hereditary red cell aplasia.
Med. J. Aust. 2, 488, 1956

32 - WOHLER (F.) -

Acta haematologica 30, 65 - 87 (1963).

oOo

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V^e -